UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 85

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

Mireille BENECH

Diplômée d'Hygiène et de Médecine du Travail
Certifiée d'Hydrologie

JURY { MM. ANDRIEU, *Président* ; VIRENQUE ; Mme ENJALBERT ; MM. LHEZ ; BAZEX.

MONTAUBAN

Imprimerie L. VIDAL, 4, Rue Porte-du-Moustier, 4

1951

BENECH (Mireille)

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières.

Montauban, Imprimerie VIDAL 1951, in-8, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, N° 85.

BENECH (Mireille)

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières.

Montauban, Imprimerie VIDAL 1951, in-8, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, N° 85.

BENECH (Mireille)

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières.

Montauban, Imprimerie VIDAL 1951, in-8, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, N° 85.

BENECH (Mireille)

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières.

Montauban, Imprimerie VIDAL 1951, in-8, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, N° 85.

QUELQUES CAS DE NEGATIVATION DE LA CUTI-REACTION TUBERCULINIQUE DANS UN GROUPE D'ELEVES INFIRMIERES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 85

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

Mireille BENECH

Diplômée d'Hygiène et de Médecine du Travail
Certifiée d'Hydrologie

JURY
MM. ANDRIEU, *Président* ;
VIRENQUE ;
Mme ENJALBERT ;
MM. LHEZ ;
BAZEX.

MONTAUBAN

Imprimerie L. VIDAL, 4, Rue Porte-du-Moustier, 4

1951

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFÈBVRE.
Assesseur	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE. CALVET.

Professeurs honoraires :

MM. RISPAL, MÉRIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY, VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et de psychiâtrie	RISER.	Pharmacie	CAUJOLLE.
Clinique médicale	TAPIE. ROQUES.	Bactériologie — Hygiène — Médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Physiologie	SOULA.	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.	Matière médicale	VINCENT.
Physique biolog. et médic.	BUGNARD.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	NANTA.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.	Clinique oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.	Clinique ophtalmologique.	CALMETTES.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFÈBVRE.	Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Anatomie	LAZORTHES.	Médecine lég. et du travail	PLANQUES.
Histoire naturelle	DELAS.	Histologie et embryologie.	BROUSSY.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).	Médecine sociale	BOUNHOURE.
		Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie int. et clin. des maladies de la tuberculose	MOREL.	Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
		Stomatologie	CADENAT.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.	Anatomie	M. COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	POULHÈS.	Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Histologie	BIMES.	Chimie biologique	POLONOVSKI.
Sciences naturelles	BOUISSET.	Physique médicale	AUVERGNAT.
Pharmacie	COUTURIER.	Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Médecine	DARNAUD. GÉRAUD. DARDENNE. LAPORTE (J.) BAUDOT.	Obstétrique	PONTONNIER.
		Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFÉ. DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	DÉODATI.	Oto-rhino-laryngologie	CLAUX.
Physique Médicale	MARQUÈS.	Urologie	LHEZ (Ch. de f.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sage-femmes	GUILHEM.	Anatomie médico-chirurg.	THOMAS.
Chimie biologique	Bouste-Blazy.	Pharmacodynamie (Méd).	BAISSET.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P	Pharmacodynamie (Pharm)	CAUJOLLE.
Chimie minérale	BLANC.	Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Physique Pharmaceutique.	AUVERGNAT	Ophtalmologie	DÉODATI.
Dermatologie et syphyligr.	BAZEX.	Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.	Mycologie	MORQUIER.
Tuberculose	MOREL (L.).	Physiologie	COLOMBIÈS.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.	Chimie pharmaceutique	GAYRAL.
Parasitologie	BAUDOT.	Histologie	LHEZ.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.	Urologie	PLANEL.
Chimie analytique	BLANC.	Psychiâtrie	BLANC (Ch. de f.
Hydrologie et géologie	ASTRÉ.		

Secrétaire de la Faculté.. ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 Mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE
DE MA GRAND'MERE MATERNELLE
ET DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS.

A MON GRAND-PERE

pour la tendre affection que je lui porte.

A MON PERE

pour m'avoir donné le goût de la persévérance.

A MA MERE

qui m'a toujours entourée d'une grande affection.

A MES FRERES

en témoignage de toute la tendresse que je leur porte.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur TAPIE,

Officier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Clinique Médicale.

qui nous avait fait le grand honneur de présider cette Thèse et qui en a été empêché, en témoignage de toute notre gratitude pour l'enseignement prodigué pendant notre stage hospitalier.

A Monsieur le Professeur LAPORTE,

Professeur Agrégé,

qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse, toute notre reconnaissance pour avoir bien voulu nous éclairer de ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Professeur ANDRIEU,

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Bactériologie, d'Hygiène, de Médecine Sociale,

qui nous a fait le grand honneur de présider cette Thèse, en témoignage de reconnaissance et de profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur VIRENQUE,

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et d'Orthopédie.
Chirurgien des Hôpitaux.

Madame le Professeur ENJALBERT,

Professeur Agrégée.

Monsieur le Professeur LHEZ,

Professeur Agrégé.

Monsieur le Docteur BAZEX,

Chargé de Cours à la Faculté.

avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance, pour leur enseignement et pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de faire partie de notre Jury.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A NOS CHEFS DE SERVICE

DE L'HOPITAL DE MONTAUBAN

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES D'INTERNAT

Quelques cas de Négativation de la cuti-réaction tuberculinique dans un groupe d'élèves infirmières

PLAN

INTRODUCTION.

CHAPITRE I — *GENERALITES ET HISTORIQUE :*

a) *L'allergie et l'anergie. — Définition adoptée pour l'allergie ;*

b) *Intérêt du dépistage d'une primo-infection ;*

c) *Historique des réactions tuberculiniques ;*

d) *La tuberculine ;*

e) *Les diverses réactions tuberculiniques — La cuti-réaction — Technique correcte.*

CHAPITRE II — *CAS DE NEGATIVATION DE LA CUTI-REACTION RELEVES DANS LA LITTERATURE MEDICALE.*

CHAPITRE III — *OBSERVATIONS PERSONNELLES ET COMMENTAIRES.*

CONCLUSIONS.

Introduction

Lorsque le bacille de Koch pénètre dans l'organisme, il confère en peu de semaines à l'organisme une propriété qui est de réagir au bacille par une lésion précoce inflammatoire puis un certain degré d'immunité vis-à-vis du bacille.

C'est cette propriété que l'on désigne sous le nom d'ALLERGIE tuberculeuse. De toutes les espèces, l'espèce humaine est celle où l'allergie est la plus intense et la plus durable.

Il existe des cas d'infection où elle est faible, mais elle manque rarement et sa disparition sera rare ; quand l'allergie s'éteint, le sujet est alors ANERGIQUE (α privatif, εργον, action) ; il est des cas où s'opèrera une anergie fugace ; ils ne nous intéressent pas, mais il est bon de les citer :

— Au cours ou au décours de certaines maladies infectieuses : typhoïde, grippe, coqueluche, scarlatine, rougeole, etc...

— Au cours de certaines maladies chroniques comme les affections hépatiques des tuberculoses avancées.

— Au cours de certaines périodes de la vie sexuelle : grossesse, accouchement.

Les deux mots ANERGIE et ALLERGIE (αλλος, autre; εργον, travail) sonnent bien ; ils sont « d'une élégance toute hellénique », dit J. Bordet *et la médecine n'abonde pas en mots qui puissent prétendre à l'élégance.*

L'apparition de l'anergie spontanée chez des sujets pour lesquels on assistera à l'installation d'une primo-infection leur conférant une allergie tuberculeuse va nous préoccuper dans cette thèse.

On étudiera le phénomène dans un centre hospitalier plus exposé à la contamination par le bacille de Koch.

Dans la négativation de la cuti-réaction avec intradermo-réaction et percuti-réaction devenues parallèlement négatives, il existe une cause d'erreur fréquente : trop souvent, on trouve une TECHNIQUE INCORRECTE ; nous décrirons, dans un prochain paragraphe, les diverses réactions tuberculiniques, en appuyant sur la cuti-réaction et en soulignant les causes d'erreur de cette épreuve tuberculinique.

CHAPITRE I

Généralités et Historique

L'ALLERGIE - L'ANERGIE

En 1883, Robert Koch décrivait le phénomène de Koch.

Si, à un cobaye sain, nous injectons une culture de bacilles tuberculeux humains, nous voyons apparaître, dans un délai de dix à douze jours, une tuberculose expérimentale, du type Villemin, et se traduisant par une ulcération au lieu d'injection, ulcération qui, il est utile de le souligner, ne se cicatrisera pas. En même temps, apparition d'une adénopathie, d'abord localisée aux ganglions satellites de la région inoculée, et plus tard généralisée. L'animal présente une température oscillante, son état général est très vite atteint et rapidement il succombe.

Or, si à l'animal déjà infecté, nous pratiquons une nouvelle injection de bacilles tuberculeux, vingt jours après la première, nous remarquons que les phénomènes consécutifs à la seconde inoculation sont différents. En effet, au bout de vingt-quatre heures, nous voyons apparaître, au lieu d'injection, une tuméfaction d'abord rouge, ensuite violette, enfin noire. Celle-ci va s'ulcérer. Il va se former une escarre qui aboutira à l'élimination du foyer infecté et de ses bacilles tuberculeux.

L'infection primaire continue à évoluer selon le type Villemin, alors que la réaction cutanée a avorté.

Ainsi donc, l'animal déjà tuberculeux se comporte à l'égard de l'infection secondaire autrement que l'animal neuf. On peut donc dire que l'infection tuberculeu-

se a changé les aptitudes réactionnelles de l'organisme à l'égard du bacille tuberculeux.

« Passant du plan expérimental au plan humain, Kuss établissait, en 1898, que dans la tuberculose infantile, la lésion initiale est à la fois pulmonaire et ganglionnaire. Cette notion fut confirmée par Albrecht en 1907 et par Ghon en 1912. Cependant, s'occupant de la tuberculose de l'adulte, Rist et Ameuille, en 1914, démontrent que chez lui, contrairement à ce qui est observé chez l'enfant, l'infection tuberculeuse est surtout pulmonaire, et ne comporte qu'une faible participation ganglionnaire. Et ce fait sera minutieusement précisé par Ranke à partir de 1916 ».

Quelle définition de l'allergie allons-nous adopter ?

Les réactions à la tuberculine sont des réactions d'allergie. Canetti écrit :

« On peut donner de l'allergie deux définitions : l'une large, l'autre restrictive. Elles sont légitimes toutes deux, mais il faut bien préciser laquelle des deux on choisit, sinon on fait naître la confusion la plus grave. La définition large consiste à appeler allergie tuberculeuse toutes les propriétés nouvelles apparaissant dans l'organisme à la suite d'une infection tuberculeuse première. La définition restrictive consiste à appeler allergie tuberculeuse la seule aptitude à la réaction rapide, inflammatoire et souvent nécrotique, dite aussi hypersensibilité, apparaissant dans l'organisme à la suite d'une infection tuberculeuse première.

L'allergie au sens large est beaucoup plus riche que l'allergie au sens étroit. Elle comprend, en effet, outre l'hypersensibilité, l'immunité de surinfection, qui, elle aussi, est créée par l'infection première. Lorsque les tenants de la définition large discutent des rapports entre immunité et hypersensibilité, ils disent qu'ils examinent *deux propriétés de l'allergie*. C'est une discussion de famille. Lorsque les tenants de la définition étroite traitent le même sujet, ils disent qu'il y a débat entre immunité et allergie. C'est une discussion entre étrangers...

Il n'est pas douteux que la définition large de l'allergie est plus conforme à l'origine et à l'étymologie du mot. En France, M. Rist la défend avec vigueur.

Il n'est pas douteux que la définition restrictive a pour elle d'excellents arguments expérimentaux. Aussi est-elle habituellement adoptée par les expérimentateurs ». Nous adopterons la définition large.

Nous allons assister, dans les divers cas cliniques exposés au chapitre III, à l'apparition de l'allergie après une primo-infection. Il y a un grand intérêt à découvrir une primo-infection chez un sujet ; c'est ce qui va être développé dans un prochain paragraphe ; puis, nous décrirons les diverses épreuves tuberculiniques dans le paragraphe suivant.

Dans un second chapitre, nous relaterons des cas de négativation de réactions tuberculiniques. Mais dans la littérature, il est rare de trouver des auteurs qui aient régulièrement et systématiquement pratiqué la cuti-réaction, l'intra-dermo et la percuti-réaction chez un même sujet pour rapporter des cas de négativations tuberculiniques. Il y aurait assez souvent (et cela se conçoit) opposition des patients.

Nous nous contenterons, dans la littérature médicale, de cas de négativation après l'emploi, tantôt de la cuti-réaction, tantôt de l'intradermo-réaction, les deux tests étant assez peu souvent employés simultanément.

Quel intérêt y a-t-il à déceler une primo-infection ?

Pratiquement, quel intérêt pouvons-nous tirer de ces deux notions d'allergie et d'anergie ?

Les études d'auteurs nous permettent de savoir que l'enfant fait une tuberculose différente de celle de l'adulte et le phénomène de Koch nous permet de comprendre que dans ce dernier cas la réaction est due à l'allergie. C'est cette aptitude spéciale de l'organisme, cette allergie, qui va nous permettre de déceler la réaction tuberculinique. Un sujet qui a subi un contact tuberculeux aura, généralement, une réaction tuberculi-

nique positive quarante-huit heures après la tuberculino-réaction, parfois plus tard.

Le premier contact avec le bacille de Koch va entraîner un état de primo-infection ; nous allons voir l'intérêt que présente le dépistage d'une primo-infection.

Pratiquement, on peut établir le diagnostic de bacillose chez un sujet soupçonné de tuberculose et présentant une réaction tuberculinique positive ; on rejettera ce même diagnostic chez un sujet suspect de tuberculose, mais ayant une tuberculino-réaction négative (les cas de tuberculose chez des sujets à réaction tuberculinique négative sont rares).

Un autre intérêt de la recherche de la primo-infection au moyen des tests cutanés est pour les dépistages collectifs : écoles, crèches, armée, etc... La cuti-réaction et l'intradermo-réaction sont très utilisées. Il faut rendre obligatoire ce dépistage : car un sujet négatif fera sa primo-infection un jour ; il importe de saisir le passage du sujet de l'état anergique à l'état allergique afin qu'il se fasse dans de bonnes conditions.

Actuellement, puisque le B.C.G., par la méthode des scarifications et des injections intradermiques reprend sa valeur, la tuberculino-réaction sera particulièrement utile en permettant la vaccination chez les sujets non encore infestés, c'est-à-dire les individus à tuberculino-réaction négative. On peut parfois déclencher, chez un sujet ayant fait sa primo-infection, que l'on vaccine au B.C.G., des réactions ennuyeuses et parfois violentes.

Il faut donc savoir dépister à temps une primo-infection.

Nous allons passer maintenant à l'historique des réactions tuberculiniques.

Historique des réactions tuberculiniques

En 1890, Robert Koch annonça au Congrès International de Berlin, alors qu'il venait de découvrir le bacille tuberculeux, qu'il avait trouvé le remède spécifi-

que de la tuberculose. Ceci provoqua une forte émotion tant parmi les médecins que parmi les malades. Comme le remède devait être propriété d'Etat et vendu au profit du Trésor, il fut tenu de garder le secret le plus strict sur sa découverte. Ce n'est qu'en 1891 qu'il exposa le mode d'action du produit, Mais, entre temps, l'enthousiasme du début avait baissé et l'on n'employa plus la tuberculine dans un but thérapeutique. Par contre, on remarqua que si l'on injecte sous la peau de la tuberculine, il se produit une réaction rapide et nette chez les sujets tuberculeux.

En 1890, Landouzy percevait le rôle de la tuberculine.

La même année, Bergmann utilisa la tuberculine pour fixer le diagnostic d'une tumeur de la joue.

Schreiber, en 1890, puis Henoch, Hutinel, Epstein, vont utiliser cette méthode, enfin Petruschky, Lœwinstein ; d'autres auteurs vont défendre le test tuberculinique car certains prétendent que la tuberculino-réaction (injections sous-cutanées) peut entraîner des phénomènes cliniques graves :

— une réaction focale consistant en l'intensification des phénomènes congestifs du côté atteint,
— une augmentation de la toux et de l'expectoration,
— une ascension thermique,
— et enfin, une réaction locale au point d'injection constituée par une macule rouge avec parfois induration (papule).

En mai 1907, Von Pirquet remarqua que l'on constatait, après avoir déposé une goutte de tuberculine sur l'épiderme scarifié (très petit suintement de sang), des réactions différentes suivant que l'on se trouvait en présence de sujets tuberculeux ou de sujets sains.

Au mois de juin 1907, à l'Académie des Sciences, à Paris, fut adopté le nom de cuti-réaction pour la réaction de Von Pirquet.

D'autres réactions tuberculiniques furent pratiquées :

1° L'instillation oculaire d'une solution tuberculinique à un pour dix constitue l'ophtalmo-réaction de Calmette et Wolf-Eisner ;

2° L'injection intradermique de solutions plus ou moins diluées de tuberculine constitue l'intradermo-réaction de Mantoux ;

3° D'autres muqueuses furent utilisées et ainsi furent constituées autant de nouvelles réactions :

La rhino-réaction de Laffitte, Dupont et Molinière.

La recto-réaction de Calmette,

L'urétro-réaction et la vagino-réaction d'Oppenheim.

4° Lignières, dès 1907, puis Moro et Hamburger frictionnent la peau, le premier avec de la tuberculine, les seconds, utilisent un mélange de lanoline et tuberculine.

Mérieux, enfin, améliore ce dernier test tuberculinique.

Mais certains auteurs reprochent son manque de spécificité à la réaction tuberculinique ; on constate des réactions négatives chez des sujets tuberculeux ; enfin, certaines réactions, comme l'ophtalmo-réaction, s'avèrent parfois dangereuses.

En 1910, commence la période de baisse d'engouement pour les tests tuberculiniques. La cuti-réaction l'intradermo-réaction mettront un long moment pour reprendre les faveurs des praticiens.

La tuberculine

La tuberculine s'obtient en concentrant, par évaporation jusqu'au dixième du volume initial, un liquide constitué par une culture de bacilles de Koch sur milieu glycériné âgée de huit à dix semaines ; on filtre la culture qui est ainsi dépourvue de corps microbiens ; le liquide est sirupeux, marron. Il constitue la tuberculine vieillie de Koch.

Mais, dans une telle culture, de nombreux bacilles sont morts et désintégrés. Les constituants vont diffuser dans le liquide ambiant, certains diffusant plus rapidement que d'autres (protides), d'autres très labiles seront détruits par la chaleur. La tuberculine ne sera donc pas un « représentant » fidèle du bacille de Koch, d'autant plus que certains constituants du milieu de culture vont également apparaître dans la tuberculine.

Canetti pense qu'on peut éviter l'apport d'éléments venant du milieu de culture par l'emploi de milieu synthétique.

Il y a le P.P.D. (protein purified derivated).

C'est encore le milieu de Sauton.

— Au sujet de la diffusion inégale des constituants bacillaires, Canetti réplique que la fraction protidique est très largement représentée dans la tuberculine. Or, l'allergie protidique est la plus importante, et la réaction est la même qu'il y ait ou non sollicitation simultanée par d'autres constituants bacillaires.

— Enfin, pour ce qui est de la dégradation de certaines parties protidiques par le chauffage, l'objection ne tient pas, car leur partie active, celle à laquelle s'attache le pouvoir de déclencher la réaction allergique est d'une très grande stabilité. Et Seibert déclare : « les chercheurs qui travaillent dans ce domaine ont de la chance, car peu de protéines biologiquement actives possèdent un pareil degré de stabilité.

L'allergie étant le pouvoir de réagir au bacille de Koch vivant, la réaction sera-t-elle valable si nous n'utilisons que les constituants de bacilles tués ? L'expérience de Koch nous permet de répondre par l'affirmative, car l'injection sous-cutanée ou intra-dermique de bacilles entraîne une réaction précoce et inflammatoire, que les bacilles utilisés soient vivants ou morts.

Les diverses réactions tuberculiniques

Il existe de nombreuses réactions pour étudier l'allergie chez l'homme.

Nous ne ferons que citer { l'ophtalmo-réaction sans intérêt pratique, la palpébro-réaction.

Nous décrivons :

— la cuti-réaction, sa technique correcte, ses avantages;
— l'intradermo-réaction, moins utilisée que la précédente ;
— la percuti-réaction, fort peu usitée,
— le néotest tuberculinique,
— le timbre simplifié, fort pratique.

a) La cuti-réaction de Von PIRQUET.

La cuti-réaction ou réaction de Von Pirquet doit être faite selon une technique très précise pour éviter l'apparition de certaines fausses négativations et atténuations d'allergie. C'est la raison pour laquelle on dit que l'intradermo-réaction est un test plus fidèle ; en réalité, il n'en est rien si le personnel médical (infirmière ou médecin) est compétent. Or, la réaction de Von Pirquet est plus anodine que l'autre, l'intradermo-réaction pouvant dans les dilutions un peu faibles causer des réactions locales et générales que n'entraîne jamais la première. On entend parfois dire à tort que la cuti-réaction est un mauvais test qui doit disparaître de la pratique médicale.

Nous allons voir tout d'abord la technique correcte puis les avantages d'un semblable test.

1° La cuti-réaction se pratique en faisant sur la peau de la face externe du bras, dans le V. deltoïdien, après décapage soigneux à l'éther, deux incisions ou scarifications, distantes de 3 à 4 cm, environ, longues de 1 à 1 cm. 1/2 (jamais plus courtes), ni trop superficielles, ni trop profondes ; ce dernier point est très important, et il faut une grande habitude pour faire une sca-

rification convenable (il faut un petit suintement de sang). L'incision supérieure sert de témoin ; sur la deuxième on dépose, à l'aide d'un vaccinostyle, une goutte de tuberculine brute (toujours sur l'inférieure pour éviter de confondre témoin et réaction tuberculinique, dans les lectures collectives) ; on laisse sécher 10 m/n ou plus (il faut attendre et surveiller l'enfant qui souvent n'a pas la patience de rester aussi longtemps avec le bras immobile).

On fait la lecture globalement 48 à 72 heures après. Mais il existe des réactions retardées qu'il importe de connaître : le 3e, 4e ou 8e jour et même plus tard.

Voici la notation adoptée généralement :

réaction papuleuse	+
réaction papulo-œdémateuse	+ +
réaction vésiculaire ou phlycténulaire	+ + +

Le témoin ne doit jamais être induré, sinon il faut recommencer l'épreuve.

Avantages de la cuti-réaction.

Pour résumer :

1° C'est une réaction commode, pratique, pouvant être faite dans les collectivités rapidement. Combry et Marfan en sont de fervents partisans. Ils la trouvent moins traumatisante.

2° Les réactions générales ou locales que l'on rencontre plus fréquemment dans l'intradermo-réaction sont exceptionnelles.

3° Elle donne, surtout chez les enfants, d'excellents résultats : le passage à la positivité s'accompagnant de signes témoignant d'une primo-infection. Cayla et Maclouf estiment que la cuti-réaction est suf-

fisamment sensible chez les enfants de 5 à 15 ans, 2 % seulement des résultats négatifs étant récupérés par l'épreuve de MANTOUX.

b) L'INTRADERMO-RÉACTION DE MANTOUX.

C'est certainement la méthode de choix pour explorer quantitativement l'état d'allergie ou d'anergie tuberculeuse.

L'Institut Pasteur délivre une tuberculine précipitée diluée à 1 %. Partant de cette solution, il est très facile de faire des dilutions plus faibles, donc plus sensibles.

La dilution à 1 % contient 0,1 cc. de tuberculine. Si à une goutte de cette solution à 1 % on ajoute neuf gouttes de sérum physiologique, on aura une solution à 1/1.000 renfermant 0,01 cc. de tuberculine.

La technique indiquée par MANTOUX consistait à injecter la solution à 1/5.000. Actuellement, on commence par celle à 1/1.000. En cas de négativité, on recommence en employant cette fois la dilution à 1 % telle qu'elle est délivrée par l'Institut Pasteur.

Quelle que soit la solution utilisée, la technique est la même. On injecte dans le derme, au niveau de la face externe du bras une goutte de tuberculine, soit 1/10 de centimètre cube, c'est-à-dire pour la dilution à 1/1.000, 0,1 mg. de tuberculine, et pour celle à 1/100, 1 mg. de tuberculine. La plupart des auteurs : OPIE et MAC PHEDRAN, LANGE et THON, et d'autres, cessent là leur investigation. Mais certains vont jusqu'à la dilution à 1/10, dont une goutte correspond à 10 mg. de tuberculine. Tel est le cas de PARETZKY, de TROISIER et MACLOUF.

Pour CANETTI, il n'y a pas grande différence entre ces deux manières de faire, car le nombre de sujets gagnés à la positivité par la dilution à 1/10 est insignifiant. Dans tous les cas, la lecture se fera à la quarante-huitième heure. La réaction positive se manifeste par

la parution d'une papule indurée, entourée d'une zone érythémateuse plus ou moins étendue.

Mais :

— la préparation des dilutions est longue,
— la technique est plus minutieuse que dans la cuti.

« En fait, on ne dispose d'aucune donnée précise pour tracer la limite entre positivité et négativité », écrit G. Canetti.

Donc, les avantages de la cuti-réaction l'emportent sur ceux de l'intradermo-réaction.

c) La percuti-réaction ou méthode de MORO-HAMBURGER.

A l'origine, cette réaction se faisait avec la pommade de Hamburger qui est constituée par un mélange à parties égales de tuberculine épaissie de six fois et de lanoline. La réaction s'effectue au niveau de la région sternale. Après décapage à l'éther, une goutte de cette pommade est déposée sur la peau. Le pouce et l'index de la main gauche tendent les tissus de cette région, afin de rendre l'opération plus aisée, cependant que l'index de la main droite écrase la goutte de pommade et la masse durant environ trente secondes. Il importe de ne pas effectuer ce massage sur une zone trop étendue, sinon, en cas de positivité, la réaction serait disgracieuse et risquerait d'inquiéter le patient.

La région de choix pour effectuer cette percuti-réaction est la région sternale, qui offre l'avantage d'un plan osseux sous-jacent, lequel facilite le massage.

Actuellement, une autre tuberculine pour percuti-réaction s'offre à nous. Il s'agit de la Néotuberculine préparée par l'Institut Mérieux. Elle est obtenue à partir de quatre souches de bacilles tuberculeux (deux souches humaines et deux souches bovines) cultivées pendant huit semaines sur le milieu synthétique de Sauton. Après addition de formol, cette culture est concentrée à basse température (37°) à 1/60e du volume initial. On obtient de la sorte un liquide sirupeux, épais, de

grande stabilité, qui peut se conserver durant plusieurs années.

d) Le Néotest Tuberculinique.

C'est une amélioration apportée à la cuti-réaction par l'Institut Mérieux. Il est constitué par un rectangle de sparadrap, d'environ 2 × 6 centimètres. Sur la partie adhésive sont collés deux carrés de buvard d'environ 1 × 1 cm. imprégnés de Néotuberculine Mérieux desséchée. Cette Néotuberculine doit être protégée de l'humidité avant usage. Grâce à l'humidité naturelle de la peau, la tuberculine se trouve dissoute et absorbée de façon suffisante à entraîner une réaction cutanée appréciable. Après décapage à l'éther ou à l'acétone, le timbre est apposé sur la peau. Chez le grand enfant et chez l'adulte, l'apposition se fera sur la région sternale ou sur la région sous-claviculaire. Chez le nourrisson, elle se fera de préférence sur la région omo-vertébrale, afin de ne pas risquer de souillure ou d'enlèvement prématuré. Le timbre est ôté vingt-quatre ou quarante-huit heures plus tard, soit au troisième ou au quatrième jour.

On peut opposer à cette méthode son prix de revient élevé, ce qui est un obstacle majeur à son utilisation sur une grande échelle. De plus, on peut supposer que cette tuberculine séchée peut avoir perdu certains de ses principes actifs et partant, sa sensibilité peut être réduite.

Une autre méthode préconisée par les auteurs anglais Patterson et Donald ainsi que par le suédois Wallgreen : c'est la méthode du timbre simplifié.

Le timbre simplifié

Cette méthode consiste à déposer, au moment de l'emploi, une goutte de tuberculine épaissie, d'environ 2 millimètres de diamètre, sur un carré de leucoplaste de 2 ×2 centimètres. La pose, l'enlèvement et la lecture se font comme le néotest tuberculinique Mérieux.

Quelles sont ces tuberculines épaissies ? Ce sont :

— la néotuberculine Mérieux ;

— la tuberculine danoise « Tuberkulinsalvè » dont nous ne connaissons pas la composition exacte, mais qui contient le P.P.D. de Seibert et Long ;

— la tuberculine en gelée de l'Institut Pasteur, qui est douze fois plus concentrée que la tuberculine ordinaire, et obtenue selon les indications fournies par Jensen.

« Quant à la lecture de ces tests percutanés, elle est effectuée selon le tableau ci-dessous :

Les carrés réactifs sont plus ou moins érythémateux, de surface inégale au toucher. Présence d'au moins cinq papules.	+
Sur un fond érythémateux se détache un granité blanchâtre, fait de petites papules non confluentes. Tendance à une réaction extensive Induration nette.	+ +
Surface rouge, violacée, prurigineuse. Innombrables petites vésicules. Réaction largement extensive. Induration très nette.	+ + +

CHAPITRE II

Cas de négativation de la cuti-réaction relevés dans la littérature médicale

Je vais exposer dans ce chapitre de la littérature divers faits de négativation de cuti-réactions ou d'intradermo-réactions.

Voici quelques cas :

1° En 1927, M. Koch rapporte le cas d'une enfant avec péritonite tuberculeuse, à cuti-réaction positive qui guérit rapidement et dont l'intradermo-réaction au 1/100e se négative 3 ans plus tard.

2° La même année, Austrian relate les résultats de réactivités tuberculiniques régulières chez des enfants pendant plusieurs années. Sur 97 enfants à cuti-réaction positive, entre 1915 et 1928, dix étaient devenues négatives en 1920, deux en 1923, sept en 1927 et un grand nombre de positives n'avaient pu être rééprouvées.

3° A. Krause rapporte le fait d'un enfant de quatre ans qui fait une tuberculose ostéo-articulaire et ganglionnaire multiple et qui présente une intradermo-réaction positive au 1/100.000 mg. de tuberculine (donc grande sensibilité) ; la réaction est fortement positive ; après un séjour en sanatorium et plusieurs interventions chirurgicales, la guérison totale est obtenue. Sept ans après la réaction cutanée, on fait une cuti-réaction qui est négative et qui, refaite plusieurs fois en huit ans, reste négative.

4° En 1929, Nobel et Saidman rapportent le cas d'un enfant de 4 ans 1/2 présentant un complexe primaire

typique calcifié à droite. La cuti-réaction est positive ; l'intradermo-réaction poussée jusqu'à 100 mg. de tuberculine (tuberculine brute) est négative quatre ans plus tard.

5° En 1932, Geer d'une part, Opitz et Kunitz d'autre part, en 1934 Viethen, Imbert, Desbier et Jacques relatent des observations d'enfants qui se sont négativées.

Il y a dans l'observation de H. Koch une conclusion qui semble s'imposer : c'est que l'enfant a constitué son anergie par destruction des bacilles tuberculeux et des anti-corps et anti-toxines correspondants.

Dans la deuxième publication, le pourcentage d'extinction de la réaction tuberculinique est élevé ; il s'agit d'enfants ; l'âge semble une cause prédisposante dans les négativations. Mais dans les collectivités, une technique un peu rapide est parfois responsable d'un pourcentage élevé.

Le cas rapporté par Krause est à rapprocher du premier.

Le quatrième cas relaté par Nobel et Saidman est celui d'un enfant qui a fait une primo-infection avec cuti-réaction positive ; quatre ans plus tard, la réaction de Mantoux est négative. L'enfant envisagé n'a jamais été tuberculeux ; ce cas se rapproche des observations du troisième chapitre ; il est particulièrement intéressant.

Les négativations sont donc rares, mais moins toutefois chez l'enfant. Le facteur « âge » n'est pas à rejeter. L'enfant perd son allergie plus facilement que l'adulte.

Dans la revue sur la tuberculose, Pierre H. Anglade expose le cas de « *cuti-réactions à éclipses* » :

Il n'aurait pas été tenu assez compte jusqu'à présent de l'aptitude réactionnelle de la peau à la tuberculine suivant les sujets : il existe des rapports entre cuti-réaction et anti-histaminiques de synthèse.

Voici la définition donnée par Pierre H. Anglade : ce sont des réponses à la tuberculine successivement

positives, négatives, puis positives, alors que rien ne peut expliquer ces alternances.

Dix-huit sujets (12 hommes et 6 femmes), après un intervalle de temps variant d'un an à trois mois, ont eu six fois une intradermo-réaction au 1/100e qui s'est négativée. Trois mois à un an après, on fait une nouvelle cuti-réaction positive dans sept cas. Il n'y a aucune modification des lésions chez les sujets porteurs de séquelles de primo-infection radiologique. Un sujet cependant était porteur d'une péritonite bacillaire à forme ascitique. Voici l'explication donnée : c'est une simple aptitude de la peau à donner ou ne pas donner de réaction à la tuberculine. Le pourcentage est difficile à établir sur le petit nombre de cas relatés.

La troisième fois, Calmette, dans « L'Infection bacillaire » dit : « l'opinion suivant laquelle la présence d'éléments figurés vivants ou morts dans l'organisme est la condition nécessaire de l'allergie, ne doit être acceptée qu'à titre provisoire ».

Pourquoi ne pas conclure à une série d'infections par le bacille de Koch alternant avec des périodes d'élimination du bacille et de ses anticorps expliquant ces successions de réactions positives et négatives.

Weill et Auzoux font des « *Remarques sur les variations de l'allergie tuberculinique* » : ils présentent quatre cas de négativations spontanées de réactions tuberculiniques et discutent cette extinction : stérilisation du foyer tuberculeux ou passage à un état saprophytique. La réinfection endo ou exogène peut s'ensuivre avec retour à la positivité après un raccourcissement de la période ante-allergique. Ce type de négativation témoigne d'un haut degré d'immunité qui serait fonction d'un terrain héréditaire en dehors des cas de négativation dans des cas de tuberculoses étendues.

La discussion s'impose en présence de pareilles remarques : l'immunité semble être conférée par la présence des anticorps (provenant du bacille), donnant l'allergie au sujet ; l'anergie traduit seulement la résistance de l'organisme vis-à-vis du bacille. Mais, résis-

tance et immunité sont deux termes différents : un sujet résistant non allergique peut, en présence d'une attaque massive par le bacille, faire une tuberculose grave, alors qu'un autre, plus chétif, allergique, réagira victorieusement contre la même attaque.

Cayla et Macloud relatent le cas « *d'intradermo-réaction à la tuberculine chez des enfants porteurs d'une cuti-réaction négative* ».

(Madsen utiliserait seulement l'intradermo-réaction chez les sujets spontanément infectés pour la recherche de l'allergie cutanée).

Ils considèrent 549 adultes et adolescents allergiques : 42 % sont positifs à la réaction de Pirquet, 53 % à l'intradermo-réaction de Mantoux au 1/100e mg. ; 65 % sont positifs à la première, pratiquée avec une tuberculine trois fois plus forte que l'étalon ; 80 % sont positifs à la seconde au 1/10e mg. ; 100 % à l'intradermo-réaction à 1 mg.

L'expérimentation ayant amené des conclusions identiques en Angleterre, aux Etats-Unis, en Allemagne, en Suède, la cuti-réaction a été éliminée. Seule est utilisée l'intradermo-réaction à des dilutions progressives.

En conclusion :

Dans un certain nombre de cas, le virage de la cuti-réaction correspondrait, non au passage du négatif au positif, mais à une augmentation du degré de la sensibilité cutanée.

Voici quels sont les résultats de 302 sujets de six à seize ans ayant présenté deux réactions de Von Pirquet nettement négatives : six seulement présentent une induration à l'intradermo-réaction à 1 cg. c'est-à-dire 2 % ; le pourcentage est inférieur à celui des adultes et vieillards où le nombre des récupérés est de 10 %.

La réactivité cutanée atteindrait-elle un plafond chez les enfants pour diminuer dans l'âge adulte et chez les vieillards ? Ou bien est-ce dû à ce que les enfants ont eu une infection récente ?

La courbe de l'allergie tuberculinique spontanée serait comparable à l'expérimentale.

L'enfant présenterait une sensiblilité plus grande du fait de la proximité de sa primo-infection.

Pour Canetti et Weills, il n'en serait pas de même : plus l'individu serait jeune, moindre serait la réaction cutanée à la tuberculine. La réaction maxima se situerait de 40 à 50 ans.

Seule, la réaction de Mantoux serait à utiliser : la plus petite dose capable de donner une réaction positive chez un sujet. D'où la conclusion tirée : la réaction de Von Pirquet serait bonne pour les collectivités; lors du virage, on aurait le signal d'alarme.

Lorsqu'elle est convenablement pratiquée, la cutiréaction ne donne pas d'erreur. On peut reprocher à ceux qui utilisent l'intradermo-réaction de ne jamais utiliser la même dilution.

Il s'agit de cas de négativation de réactions tuberculiniques, chez les écoliers de Neuilly, signalés par MM. Troisier, A. Cayla et A. C. Maclouf.

Les cas de négativation de la cuti-réaction et de l'intradermo-réaction n'ont été jusqu'ici signalés en France, chez l'enfant, que dans des cas isolés. Les auteurs ont opéré sur la collectivité des écoles primaires de Neuilly, soit environ 1.600 enfants.

Dans 220 cas de cuti-réaction positive, ils ont trouvé, un an plus tard, la négativation de la cuti-réaction pour huit d'entre eux et de l'intradermo-réaction même pour cinq d'entre eux, soit un taux de négativation complète chez 2,3 %.

La radiographie de ces cinq cas a révélé chez une fillette de 16 ans une calcification typique témoignant de la réalité et de l'importance d'une lésion tuberculeuse malgré la négativation actuelle de ses épreuves tuberculiniques.

En conclusion, le pourcentage des négativations est rare ; l'allergie se maintient donc le plus souvent ; les surinfections exogènes quotidiennes la maintiennent.

Voici un cas de « *disparition de la réaction positive à la tuberculine* » (O. L. Jung. Parmi 543 écoliers ayant réagi autrefois à la tuberculine et revus un à huit ans après, 37 (6,8 %) ne réagissent plus à une injection intradermique à 1 mg. de tuberculine. D'autre part, parmi 26 écoliers choisis pour leurs réactions tuberculiniques peu prononcées et éprouvés à nouveau environ six mois plus tard, cinq (19,2 %) ne réagissent plus à l'épreuve intradermique (1 mg.) : la disparition de la sensibilité dermique à la tuberculine doit être plus fréquente qu'on ne le pense.

Voici quelques considérations expérimentales sur les notions de stérilisation des lésions tuberculeuses et d'extinction de la sensibilité tuberculinique chez l'homme rapportées par A. Saenz :

Ameuille et Canetti pensent que la sensibilité tuberculinique chez l'homme s'éteint fréquemment.

Il n'y a pas de phénomène que l'on observe avec plus de netteté lorsqu'on place le cobaye dans une situation comparable. Avec 1 mg. de B. C. G., il est rare que la sensibilité du cobaye persiste après dix mois. Avec 10 mg., il y a extinction du quinzième au vingt-cinquième mois. Avec des souches lupiques, donc plus atténuées, vers le quatorzième mois. Avec des souches virulentes, la désensibilisation est plus tardive. De même, Boquet et Bretey ont noté, pour la période anté-allergique, des différences individuelles dans l'extinction de la réactivité tuberculinique des animaux réagissant à la tuberculine trente mois après le B.C.G. avec un B.C.G. analogue à celui employé chez l'homme. L'extinction tuberculinique serait, non un fait universel, ni même fréquent, mais observé chez certains, donc un phénomène nécessitant, pour se réaliser, des conditions prédisposantes et c'est ce que tend à confirmer l'expérimentation. Il existe un long délai entre la stérilisation des lésions latentes et la disparition de l'allergie tuberculinique. Les lésions sont trouvées stériles vers le quatrième mois alors que vers le douzième mois seulement la réaction va être absente. Ceci est important, car, pen-

dant la moitié du temps, l'allergie aura pour substratum autre chose que les corps microbiens vivants : Bocquet et Bretey écrivent : « Il serait rationnel d'admettre que, une fois libérés des corps microbiens, les antigènes sensibilisés modifient l'arrangement colloïdal du protoplasma de certaines cellules en formant avec lui des complexes stables qui subsistent longtemps après que la source d'où ils proviennent soit complètement tarie ». Il en est de même chez l'homme, le stade de calcification serait le stade de stérilisation des lésions latentes ; l'extinction de l'allergie serait plus tardive.

Il conclut qu'il est impossible d'affirmer que tout sujet réagissant à la tuberculine peut faire une tuberculose-maladie sans contamination bacillaire nouvelle. Chez les uns, cela est possible, chez les autres, non.

MM. André Bergeron, Bucquoy et Berret *citent des éclipses de réactions cutanées à la tuberculine chez l'enfant.*

Déjà, M. Troisier dit que les réactions sont moindres chez le vieillard que chez les adultes en pleine force de l'âge.

Ensuite, des bactériologistes montrent que, par inoculation de souches atténuées à des animaux, on leur donne une tuberculose qui finit par guérir ; la disparition de l'allergie est le test de guérison.

Puis, des cliniciens ont montré que l'homme peut faire une tuberculose régressive avec disparition de l'allergie cutanée à la guérison.

Donc, pour tous les bactériologistes et cliniciens considérés, l'anergie est envisagée comme un test de guérison.

Ameville, Saenz et Canetti pensent que l'allergie à la tuberculine est due à des réinfections successives.

Se basant sur la fugacité de la réaction à la tuberculine après le B. C. G., Calmette se demande s'il n'en est pas de même après l'infection spontanée par le B.K.

Les recherches portent sur 745 enfants hospitalisés au sanatorium de Villiers-sur-Marne et soumis tous les trois mois à une intradermo-réaction.

A l'entrée 676 : intradermo-réaction positive,
puis 17 : intradermo-réaction négative.

Mais, dans ces dernières, les intradermo-réactions ultérieures ont été le plus souvent suivies de positivité.

Voici l'étiologie qui est exposée :

Dans ces 17 cas, il y avait trois catégories différentes :

Première série :

Ce sont des enfants n'ayant aucun signe apparent clinique ou radiologique de lésions évolutives ou cicatricielles.

A la deuxième intradermo-réaction, il y a négativité malgré l'état de tuberculose infection.

Il semblerait qu'il y aurait perte du pouvoir de réaction à la tuberculine parce qu'ils ont bactériologiquement guéri une infection tuberculeuse assez légère pour ne donner aucune lésion décelable.

Deuxième série :

Il s'agit d'enfants présentant des lésions cicatricielles ganglio-hilaires, dont l'intradermo-réaction est positive.

Trois d'entre eux partirent après intradermo-réaction négative. Les quatre autres restèrent suffisamment longtemps pour qu'on puisse faire plusieurs intradermo-réactions : trois furent pratiquées ; seule la troisième s'affirma à nouveau positive.

Il semble difficile d'admettre que ces enfants aient guéri leurs lésions et aient pu sitôt après faire une réinfection capable de faire réapparaître leur allergie sans que se modifiât en rien leur état général ou local.

Troisième série :

Quatre enfants firent une tuberculose évolutive pulmonaire ou pleurale.

Après une intradermo-réaction positive, on pratiqua une deuxième intradermo-réaction qui s'avéra positive. Deux d'entre eux étaient des pleurétiques qui venaient de tarir leur épanchement ; l'un partit, l'autre resta ; une troisième intradermo-réaction fut positive.

Quant aux deux autres, l'état de l'un s'empira très rapidement, il s'achemina vers la cachexie ; son intradermo-réaction devint négative. Le quatrième, fort atteint mais en état d'amélioration, présenta tout d'abord deux réactions positives puis une négative. Trois mois plus tard, la réaction devint positive sans que l'évolution se fut arrêtée. Il est indéniable qu'ils devaient toujours être en état d'infection bacillaire malgré la disparition de l'allergie.

Sur les 676 autres enfants, il y eut de grandes variations dans l'intensité de l'intradermo-réaction : de la réaction phlycténulaire ou même de l'escarre cutanée à la simple papule rouge. Ces différences ne semblent pas en rapport avec des différences correspondantes de l'état général ou local : elles traduisent la difficulté de l'enfant à acquérir cet état nouveau : l'allergie. Mais la réaction cutanée tuberculinique n'est pas le tout de l'allergie. L'immunité et la sensibilité viscérales ou cutanées peuvent varier dans un même sens ou en sens contraire.

La discussion s'impose : on pourrait reprocher à Bergeron, Bucquoy et Berret d'avoir fait porter leurs recherches sur des enfants tuberculeux. Nos observations portent sur des sujets « normaux » faisant une primo-infection ne présentant aucune maladie anergisante. Or, toute tuberculose évolutive arrive souvent à modifier les réactions cutanées tuberculiniques. Dans des cas graves, la cuti-réaction est très souvent négative.

A.-C. Maclouf *parle de « Variation des réactions tuberculiniques et de la fréquence des négativations selon le milieu ».*

Des cas de cuti-réactions tuberculiniques positives devenues négatives sont connus depuis longtemps en France et à l'étranger (Allemagne, Etat-Unis). D'après Ameuille et ses collaborateurs, la réaction positive serait entretenue par des *réinfections exogènes,* ce qui revient à dire que chez l'homme une cuti-réaction positive pourrait devenir négative chez les individus vivant à labri de toute nouvelle contamination. Macloup a examiné tous les dossiers concernant des nouveaux-nés entrés à l'œuvre du Placement Familial des Tout-Petits avec une cuti-réaction positive et retournés ensuite dans leur milieu. Parmi cinquante-et-un enfants retournés certainement en milieu sain, trois seulement ont vu leur cuti-réaction devenir négative. Sur quatorze enfants rendus à leur famille, probablement saine, une négativation de la réaction positive a eu lieu chez deux. Dix enfants à cuti-réaction positive sont retournés dans un milieu tuberculeux mais non bacillifère : chez cinq, la cuti-réaction est devenu négative. Enfin, parmi six enfants rentrés dans un milieu tuberculeux et bacillifère, il y a eu quand même un cas de négativation. Donc, dans de nombreux cas, la cuti-réaction est restée positive malgré un séjour prolongé à l'abri de toute possibilité de contagion ; d'autre part, les négativations au Pirquet ne s'observent pas que chez des sujets vivant en milieu sain.

Conclusion : « dans l'état actuel de nos connaissances, aucune hypothèse ne saurait expliquer d'une façon satisfaisante tous les cas de négativation ».

A.-C. Macloup expose des *variations des réactions cutanées à la tuberculine,* dans une autre publication ; il discute l'extinction de la réaction.

La sensibilité cutanée à la tuberculine peut s'éteindre chez des enfants demeurant en milieu contaminé, bien que le contact avec des tuberculeux bacillifères soit parfois intense et permanent. Elle peut même réapparaître en milieu sain, sans nouveau contact connu. Cependant, à la suite d'une large enquête de l'auteur au Placement Familial des Tout-Petits, il ressort que

dans la presque totalité des cas, la sensibilité à la tuberculine persiste après un séjour de deux à quatre ans en dehors de toute contamination dans un milieu absolument sain. Ces constatations montrent qu'il n'y a pas toujours de rapports évidents entre la disparition de l'allergie et l'absence de réinfections exogènes d'une part, entre la réapparition de l'allergie et de nouvelles réinfections exogènes d'autre part. Maclouf estime, à juste titre, qu'il faut exclure du groupe des négativations tous les cas où l'on n'a pas assisté directement, par des réactions en série, à l'extinction de la réaction tuberculinique.

« *Les éclipses des réactions cutanées à la tuberculine chez l'enfant* » sont citées par Bergeron, Bucquoy, Berret.

Sur 676 jeunes garçons ayant présenté, à leur entrée au sanatorium, une intradermo-réaction positive à la tuberculine, dix-sept (2,5 %) par la suite, ont donné une ou même plusieurs réactions de Mantoux négatives suivies, le plus souvent, trois ou six mois plus tard, de nouvelles réactions positives. Ces disparitions transitoires semblent représenter le cas extrême des variations considérables d'intensité des intradermo-réactions qui se sont succédées chez la plupart de ces enfants, et témoigner de la difficulté qu'éprouve l'organisme de l'enfant à acquérir l'état d'allergie, plutôt que d'une guérison bactériologique de l'infection tuberculeuse, surtout s'il existe encore des lésions caractéristiques.

Gillard et A. Lecocq rapportent des cas de « *négativation de cuti-réactions à la tuberculine* ».

Il existe un certain nombre de cas où, en dehors de la perte de la réaction positive par maladies anergisantes, l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine a disparu ; d'après Gillard et Lecocq, ces cas seraient assez fréquemment observés. Les recherches portent sur 7.500 enfants et adolescents de 4 à 20 ans, fréquentant les écoles de la région de Liège et non triés ; les enfants subirent une cuti-réaction au-dessous de quatorze ans, au-dessus une intradermo-réaction. 2.375 eurent une

cuti-réaction positive à la première épreuve et furent suivis de un à sept ans, deux à cinq réactions étant pratiquées dans chaque cas ; 349 eurent des réactions négatives par la suite ; on ne continua la tuberculination que dans 138 cas ; treize fois, soit 9,4 % des cas négatifs, *une erreur de technique* était responsable de la négativation. En appliquant ceci au reste, le pourcentage d'erreurs est de sept.

Elles se produisent surtout chez les enfants les plus jeunes :

4 à 10 ans	35 %	d'erreurs
11 à 15 ans	9,5 %	—
16 à 20 ans	3,8 %	—

Il faut souligner que l'intensité des réactions positives au départ exclut l'hypothèse d'erreurs d'interprétation. La disparition de l'hypersensibilité cutanée n'implique pas la disparition simultanée de la résistance spécifique. Une réaction négative chez un sujet âgé signifie plus souvent négativation de la réaction plutôt qu'une absence de primo-infection. La négativation de réactions cutanées explique, d'après Gillard et Lecocq, certains faits dont l'interprétation n'est pas claire : par exemple, une primo-infection du type phtisie et l'apparition de lésions de primo-infection chez des sujets ayant eu des antécédents tuberculeux ; elle vient aussi à l'appui *de la prépondérance du rôle des réinfections exogènes sur les endogènes.*

Les mêmes constatations furent faites par un Biologiste-Conseil de l'Union Régionale des Caisses d'Assurances Sociales de Bordeaux, de 1939 à 1941. Elles avaient porté sur un total de 3.953 observations avec 79 % négatives et 21 % positives. Parmi ces dernières, 8,5 % étaient redevenues négatives d'une année à l'autre, malgré la présence de signes radiologiques divers. Dans une contre-épreuve de ces cas, trois mois après, 86,5% des sujets persistaient dans la négativité. Il attire l'attention sur l'instabilité de cet état humoral.

Cela est discutable.

Pour ces auteurs, la disparition de la réaction cutanée ne traduirait pas la disparition de l'allergie.

Toutefois, ces mêmes auteurs reconnaissent un certain pourcentage d'erreurs de technique, qui est, à coup sûr, plus élevé ; il y a trop peu de membres du Corps Médical qui attachent de l'importance à une bonne scarification cutanée ; de plus, dans les collectivités, on réalise assez rapidement les cuti-réactions ; les lectures se font globalement et on élimine donc les réactions retardées.

Les sujets à antécédents tuberculeux pourront devenir anergiques et refaire une primo-infection par une nouvelle infection exogène. Quant au sujet qui s'est négativé et chez lequel se déclanche une primo-infection du type phtisie, l'anergie peut être suivie d'une infection bacillaire massive qui, dans un terrain redevenu sans défense, explique une semblable primo-infection.

CHAPITRE III

Observations personnelles et Commentaires

Il est extrêmement rare, lorsque l'on utilise une technique correcte pour effectuer des cuti-réactions, de relever des cas cliniques où l'on saisit le virage de la réaction tuberculinique chez des sujets précédemment négatifs avec la réaction de Von Pirquet (c'est-à-dire des cas où l'on constate l'état anté-allergique et l'installation de la primo-infection), puis de voir la négativation spontanée de la même réaction tuberculinique, confirmée par une intradermo-réaction.

Trois cas sont relevés dans le milieu hospitalier de Toulouse, un dernier cas dans un milieu très voisin.

Ces cas seront étudiés dans le milieu hospitalier où les risques de contamination par le bacille de Koch sont plus grands.

I. — Observation I.

Mlle Ca. A., 24 ans, infirmière, présente une cuti-réaction négative le 20 novembre 1944. Le 5 février 1945 on refait la réaction de Von Pirquet : même constatation. Le 10 avril 1945, la cuti-réaction est encore négative. Les réactions cutanées sont confirmées par un examen général et une radioscopie pulmonaire montrant des poumons indemnes (éclairement des sommets à la toux, déplissement des sinus, aucun chancre visible, hiles normaux). En juillet 1945, la jeune fille se sent fatiguée ; un léger fébricule est constaté : température normale le matin, aux environs de 38° le soir; un amaigrissement se joint à une anorexie ; devant un tel tableau clinique, s'impose une radioscopie pulmonaire qui montre un empâtement hilaire bilatéral sans chancre ; la cuti-réaction pratiquée est alors fortement positive.

On fait deux recherches tuberculiniques consécutives, l'une quatorze mois plus tard, l'autre en octobre 1946. A cette époque, alors que l'examen général ne décèle aucune anomalie, on a la surprise de constater que la cuti-réaction est négative ; doutant un peu de cette anergie, le 9 décembre 1946, on refait une cuti-réaction qui se montre toujours négative ; une intradermo-réaction au 1/100e vient confirmer ce résultat ; une nouvelle intradermo-réaction au 1/100e pratiquée en février 1947 est négative. Le sujet a un état général excellent.

Ensuite, on perd de vue la jeune fille qui va à l'étranger.

Donc, pour résumer, il y a eu apparition de l'allergie après une primo-infection nette, puis perte de cette allergie.

C'est un cas particulièrement intéressant car l'intradermo-réaction est venue confirmer la négativation de la cuti-réaction.

II. — Observation II.

Il s'agit de Mlle Va... Jeanne, âgée de 22 ans, infirmière, qui présente, le 12 décembre 1944, une cuti-réaction négative ; le 10 avril 1945, une nouvelle cuti-réaction pratiquée s'avère négative ; comme la jeune fille vit dans un milieu hospitalier, on pratique une troisième réaction de Von Pirquet, en janvier 1946, toujours négative.

Mais, en juin 1946, Mlle Va... se sent fatiguée ; tous les soirs, pendant 10 jours consécutifs, sa température reste à 38°. La radioscopie pulmonaire dévoile des hiles majorés ; devant un tel tableau clinique, on fait une cuti-réaction ; elle est positive, fortement positive.

En octobre 1946, en novembre 1946, on fait deux cuti-réaction successives : toutes deux sont négatives. L'état général est excellent.

En résumé, on observe également l'installation de l'allergie après une primo-infection nette, puis la perte de cette allergie, mais l'intradermo-réaction n'a pas été pratiquée.

III. — Observation III.

Mlle Bl... Lucile, infirmière, âgée de 20 ans, subit plusieurs cuti-réactions, en juin, octobre et décembre 1946 ; toutes sont négatives et l'état général de la jeune fille est excellent. L'année suivante, au mois de mai, on répète la réaction tuberculinique qui s'avère toujours négative.

Or, en octobre 1947, Mlle Bl... ressent une fatigue générale ; elle est asthéniée, anorexique, pâle ; pensant à une primo-infection, on lui fait une cuti-réaction qui est fortement positive; la radioscopie pulmonaire montre un certain degré d'empâtement hilaire bilatéral sans chancre radiovisible. La malade s'améliore après un certain temps de repos.

En octobre 1948, un an après, une nouvelle cuti-réaction s'avère négative. D'autre part, la jeune fille a une excellente santé, des poumons indemnes à la radioscopie. Aucune maladie anergissante (grippe, scarlatine...) dans ce cas, de même que dans les autres cas, n'est à signaler.

En février 1949, on pratique une intradermo-réaction au 1/100e qui est négative ; en octobre 1949, il y a persistance de la négativité d'une autre intradermo-réaction. En mars 1950, on fait une dernière cuti-réaction qui est négative. L'état de la malade est excellent.

En résumé, il y a installation de l'allergie après une primo-infection, puis on voit disparaître, après un repos, l'allergie primitive.

IV. — Observation IV.

Il s'agit de Mlle S. Yvette, étudiante, âgée de 18 ans; jusqu'à l'âge de 16 ans, elle vit à l'abri de toute contamination ; son père, étant médecin phtisiologue, prévient toute possibilité de contagion : la cuti-réaction est pratiquée régulièrement ; on fait fréquemment des radioscopies pulmonaires. Sa réaction tuberculinique reste négative jusqu'à l'âge de 10 ans.

A 10 ans, elle va passer ses vacances avec ses parents, à la campagne. Ils fréquentent une personne qui devait partir en sanatorium quelques mois plus tard.

A leur retour de congé, l'enfant se sent fatiguée, perd l'appétit, maigrit ; comme jusque-là sa santé avait été excellente, on pratique une nouvelle cuti-réaction qui est positive. Une radiographie pulmonaire montre un chancre d'inoculation à gauche. Elle fait une primo-infectiton nette. Elle guérit rapidement.

De dix à seize ans, l'enfant reste avec ses parents ; elle n'a aucun contact direct avec les tuberculeux, mais des bacilles ont pu lui être apportés par l'air environnant ou par son père après des visites. La cuti-réaction reste positive. L'état général est excellent.

A seize ans, elle quitte les environs du sanatorium définitivement ; elle est étudiante (branche artistique) ; la cuti-réaction est pratiquée deux fois de seize à dix-huit ans ; elle est négative.

Dans ces quatre cas, on a assisté à l'installation de l'allergie ; voici l'évolution vers la négativation telle qu'elle s'est produite :

1° — Le sujet était primitivement négatif et *absolument sain,* sans antécédents tuberculeux, sans image pulmonaire de cicatrisation, sans image évolutive.

2° — Puis on constate une symptomatologie typique de primo-infection, la cuti-réaction pratiquée alors est positive ; elle vient donc traduire l'allergie du sujet.

3° — Puis elles vont retourner à l'état primitif ; elles sont anergiques.

Mais pourquoi y a-t-il eu cette négativation des cuti-réactions ?

Il faut soigneusement éliminer les maladies anergisantes : ce qui est aisé dans tous nos cas.

De même, les soins avec lesquels les cuti-réactions ont été pratiquées (par le Médecin de l'Ecole ou la Directrice très entraînée à ce mode d'exploration) et lues (toujours par le Médecin) dans les trois premiers cas, par le père de la jeune fille dans le quatrième (Médecin Phtisiologue) permettent d'éliminer ici les erreurs de technique si fréquentes surtout lorsque l'allergie est faible : nous avons souvent contaté, en effet, de fausses éclipses de l'allergie lorsque la cuti-réaction est faite superficiellement et souvent lue par la famille elle-même qui s'attend parfois à une réaction comparable à celle d'une primo-vaccination Jennerienne. On ne saurait non plus envisager une modification de l'état de la peau à des intervalles si rapprochés et alors qu'aucune affection n'était survenue entre temps.

Il semble bien qu'une seule hypothèse soit plausible : ces jeunes filles sont revenes, de quelques mois à quelques années, à l'état antérieur à la primo-infection. Elles ont totalement guéri celle-ci et sont probablement

candidates à une nouvelle primo-infection. Nous n'avons pu encore saisir nous-même ce phénomène, mais il nous est plusieurs fois arrivé de voir des étudiants ou étudiantes que des maîtres éminents avaient soigné dans leur enfance pour des pleurésies séro-fibrineuses vérifiées par ponction ou des adénites froides entrer dans les stages hospitaliers de première année de Médecine avec une cuti-réaction négative, puis constituer sous nos yeux chancre et adénopathie avec une très forte allergie cutanée... ce qui vient encore renforcer l'opinion de ceux qui pensent que l'allergie ne s'acquiert pas en une seule fois mais a besoin, pour se maintenir, d'apports successifs de bacilles. Le peu de durée de l'allergie conférée par le B.C.G. n'en est-il pas un nouvel exemple ?

Conclusions

Après avoir assisté à une primo-infection typique chez trois infirmières et une enfant, nous avons constaté quelques mois ou années plus tard (respectivement 14 mois, 4 mois, 1 an et 5 ans) à la négativation des réactions tuberculiniques (cuti-réaction et intradermo-réaction au 1/100e dans deux cas, cuti-réaction seulement dans les deux autres cas).

Toute cause d'erreur due à une technique défectueuse peut être écartée.

Aucune maladie intercurrente n'est survenue et après les phénomènes contemporains de la primo-infection les intéressées ont repris un état général excellent.

Aucune affection cutanée ne s'est produite au cours de cette période.

Il semble donc que la négativation de ces réactions tuberculiniques corresponde à la guérison, non seule-

ment clinique mais encore bactériologique, de la primo-infection.

*
* *

Ces cas sont rares mais non exceptionnels et dans la première partie de notre thèse nous avons rapporté les constatations semblables que nous avons pu trouver dans la littérature médicale.

Le Président,
ANDRIEU.

Vu : *le Doyen,*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 13 Juillet 1951.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANGLADE Pierre. — *Cuti-réactions à éclipses.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 284, N° 1.

2. ANGLADE Pierre. — *Cuti-réactions à éclipses.* — Presse Médicale, Année 1945, page 682, N° 2.

3. BALTEANCE, TOMA et CARAGULI. — *Action combinée de l'anergie et des injections répétées de B.C.G. sur le développement de l'immunité anti-tuberculeuse.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1941-1942, page 262.

4. BERGERON, BUCQUOY, BERRET. — *Réactions cutanées à la tuberculine, leurs éclipses chez l'enfant (intradermo-réactions).* — Presse Médicale, Année 1942, page 553.

5. BERTHET et PELLERT. — *Importance des cuti-réactions à la tuberculine dans l'examen des collectivités scolaires.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1940, page 1.000.

6. BEZANÇON et P. BRAUN. — *La signification des cuti-réactions nulles à la tuberculine et des virages tardifs de la réaction.* — Revue sur la Tuberculose (Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris), Année 1937 (juillet).

7. CAYLA et MACLOUF. — *Intradermo-réaction à la tuberculine chez des enfants porteurs d'une cuti-réaction négative.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 63.

8. CHABAUD. — *L'adénopathie trachéo-bronchique de l'adulte allergique.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 259.

9. CHAUSSIGNAUD. — *Fréquence et durée de l'allergie tuberculinique après vaccination buccale des nouveaux-nés par le B.C.G.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1939-40, p. 1.004.

10. COURCOUX, BOULENGER, MACLOUF. — *Durée de l'allergie cutanée conférée par le B.C.G.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 185.

11. COURCOUX, DURET, MACLOUF. — *Adénopathie trachéo-bronchique chez un adulte depuis longtemps allergique.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 185.

12. COURY et MARLAND. — *Anergie tuberculinique sénile.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1945-1946, page 577.

13. CUST et DOS CAHLI. — *Influence des infiltrations du sympathique sur les intradermo-réactions à la tuberculine.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1941-1942, (Mai-Juin).

14. DAVY, TISON. — *Réactions cutanées chez les sujets allergiques selon les tuberculines employées.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1948-1949, page 658.

15. DUBOUSQUET et GROLLET. — *Anergie tuberculeuse : son déclenchement possible par efforts physiques inconsidérés.* — Presse Médicale, Année 1941, page 293.

16. GILLARD et LECOCQ. — *Cuti-réaction à la tuberculine. Négativation.* — Presse Médicale, Année 1948, pages 481 et 572.

17. GUENOT. — *Contribution à l'étude comparative des différents tests tuberculiniques.*

18. KADIS, RACH, ANDAY. — *Evolution globale de l'atteinte tuberculeuse dans la masse humaine en partant de l'enfance.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1940-1941, page 481.

19. KREIS, LA BARRE, MARTINET. — *L'allergie selon le stade.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 188.

20. KOPOCHOWSKY. — *Valeur de la percuti-réaction à la néotuberculine chez l'adulte.* — (Thèse de Médecine de Strasbourg), Année 1939-1940.

21. LASSERRE J. — *A propos de percuti-réactions à la tuberculine.* — (Société de Médecine de Chirurgie et Pharmacie de Toulouse), 24 Mars 1939.

22. LEFEBVRE et BELBENOIT. — *Foyers ganglionnaires pulmonaires après vaccination par le B.C.G. chez des enfants ne réagissant pas à la tuberculine.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1948-1949, page 481.

23. MACLOUF A.-C. — *Variations des réactions tuberculiniques, fréquence de négativation suivant le milieu.* — Revue sur la Tuberculose, Février 1943.

24. MACLOUF A.-C. — *Variation des réactions cutanées à la tuberculine.* — Revue sur la Tuberculose (Bulletin de l'Institut Pasteur), Année 1942-1943.

25. NAGEL. — *Immunité et allergie dans la tuberculose.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1939-1940, page 131.

26. NEGRE, BRETEY, REY, LESCURE. — *Durée de l'allergie conférée à des enfants et adultes anergiques vaccinés avec des suspensions concentrées de B.C.G.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1945-1946, page 597.

27. PARAF. — *Allergie et réinfections tuberculeuses.* — Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, Année 1940, page 659.

28. PERONNET. — *Conception américaine de l'allergie.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945, page 354.

29. RIST E., COUSY Ch. — *Nouveaux cas de virages spontanés de la cuti-réaction à la tuberculine.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1944-1945.

30. RIST, REYT, TUCHILA. — *Cuti-réactivité de la tuberculine à l'Ecole d'Infirmières de la Salpétrière.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1939-1940, page 1.000.

31. ROLLAND. — *Signification et valeur des cuti-réactions négatives.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1939-40, page 1.399.

32. SAENZ A. — *Cuti-réaction, extinction et notion de stérilisation des lésions tuberculeuses.* — Presse Médicale, Année 1940, page 955.

33. SAYE et WEILL, HALLE. — *Son étude chez l'homme.* — Presse Médicale, Année 1940, page 1.001.

34. TROISIER, BRISEY, SIFFERLET. — *Vaccination anti-tuberculeuse par voie aérogène. Durée respective de l'allergie et de l'immunité.* — Revue sur la Tuberculose, Année 1945-1946, page 65.

35. TROISIER, Mlle SIFFERLIN et MACLOUF. — *Anergie tuberculinique sénile et phénomènes de Willis.* — Presse Médicale, Année 1942.

36. TROISIER J., BROUST G., DURET M. — *Erythème noueux et pleurésies séro-fibrineuses simultanées avec modification de l'allergie tuberculinique chez une femme de 60 ans.* — Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, Année 1946, page 409.

37. VANBACKE, WAREMBOURG, Mlle CORNILLOT. — *Mécanisme de l'anergie. La cuti-réaction envisagée comme test leucocytaire.* — Presse Médicale, Année 1945, page 167.

38. WEILL et AUZOUX. — *Remarques sur les variations de l'allergie tuberculinique.* — Revue sur la Tuberculose. — Année 1945-1946, page 137.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

CHAPITRE I — *GENERALITES et HISTORIQUE :*

L'allergie et l'anergie 15

Quel intérêt y a-t-il à déceler une primo-infection 17

Historique des réactions tuberculiniques 18

La tuberculine 20

Les diverses réactions tuberculiniques ... 22

CHAPITRE II — *CAS DE NEGATIVATION DE LA CUTI-REACTION RELEVES DANS LA LITTERATURE MEDICALE* 29

CHAPITRE III — *OBSERVATIONS PERSONNELLES ET COMMENTAIRES* 43

CONCLUSIONS 47

BIBLIOGRAPHIE 49